

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Gyűrűtranszformációk és átrendeződések kéntartalmú ikerionos piridinszármazékok körében

Palkó Roberta

ELTE

Kémiai Doktori Iskola

Szintetikus kémia, anyagtudomány, biomolekuláris kémia

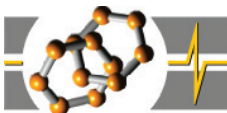
Doktori iskola vezetője: Dr. Inzelt György

Programvezető: Dr. Horváth István Tamás

Témavezető, beosztása és tudományos fokozata:

Dr. Riedl Zsuzsanna

Tudományos tanácsadó, az MTA Doktora



MTA Kémiai Kutatóközpont

Biomolekuláris Kémiai Intézet

2009

1. Bevezetés, célkitűzések

Az MTA Kémiai Kutatóközpont Biomolekuláris Kémiai Intézetének Heterociklusos Kémiai Laboratóriumában régóta foglalkoznak hídfő-nitrogén tartalmú heterociklusos vegyületek szintézisével és reakcióinak vizsgálatával. Ezen munka keretében jelentős számú kondenzált azínium és azólium sőt állítottak elő, és behatóan foglalkoztak e rendszerek reakcióképességének vizsgálatával is. A kutatások során számos esetben izoláltak ikerionos szerkezetű származékokat, melyek dipoláris szerkezete sajátos reakciókészség kialakulásához vezet.

Doktori munkám témája is ezekhez a kutatásokhoz kapcsolódik. Munkám célja új kéntartalmú piridingyűrűs ikerionok szintézise, valamint ezen származékok cikloaddíciós reakcióinak tanulmányozása hármaskötésű (acetiléndikarbonsav-dimetilészter) és kumulált kettőskötésű reagensekkel (aril-izotiocianátokkal és –izocianátokkal, valamint difenilketénnel).

2. Vizsgálati módszerek

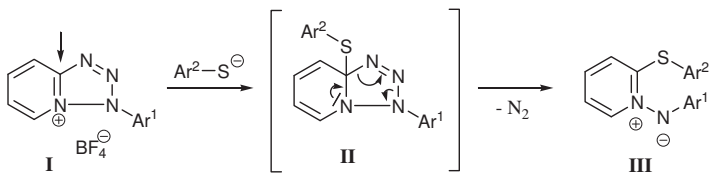
A szintetikus munka során preparatív szerves kémiai módszereket alkalmaztunk. A reakciók követésére, az anyagok tisztaságának ellenőrzésére vékonyrétegekromatográfiát használtunk. Az előállított anyagok tisztítását oszlopkromatográfia és kristályosítás segítségével oldottuk meg. Az előállított vegyületek szerkezetigazolására, azonosítására modern spektroszkópiai módszereket (^1H -, ^{13}C -NMR, kétdimenziós NMR, röntgenkristallográfia, IR, valamint tömegspektroszkópiai módszert) alkalmaztuk. Minden új vegyületet fizikai állandóval (olvadáspont) is jellemeztünk.

3. Új tudományos eredmények

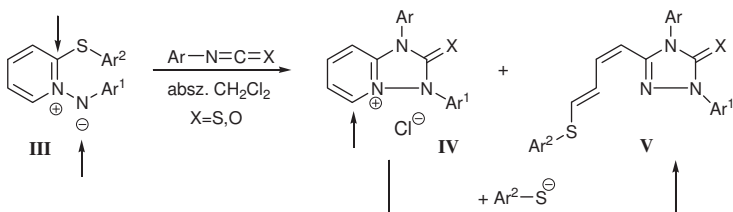
Az új tudományos eredményeket a disszertáció felépítéséhez igazodva három fő téma köré csoportosítva ismertetem.

3.1. Ariltiopiridinium-*N*-arilimidek előállítása, reakciója aril-izotiocianátokkal és -izocianátokkal

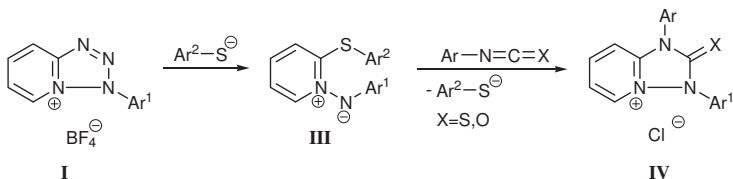
3.1.1. Tetrazolopiridiniumsókat (**I**) különböző szubsztituenset tartalmazó tienfolátokkal reagáltatva egy intermedier (**II**) keletkezik, amelyből nitrogén vesztéssel alakulnak ki az ariltiopiridinium-*N*-arilimidek (**III**), amelyeket vörös kristályok formájában izoláltunk jó termeléssel.



3.1.2. Az ariltiopiridinium-*N*-arilimidek (**III**) reakciókészségét aril-izotiocianátokkal és -izocianátokkal vizsgáltuk. Megállapítottuk, hogy 1,3-dipoláris cikloaddíció játszódott le: a **III** ikerionos vegyület ariltio szubsztituenset viselő szénatomja és a parciálisan negatív töltésű exonitrogénatom lépett reakcióba a kumulált kettőskötés rendszer $\text{C}=\text{N}$ kötésével. A reakcióban **IV** triazolopiridinium vázat tartalmazó só mellett szubsztituált dién-származék (**V**) is keletkezett. A dién (**V**) képződése a pozitív töltésű sónak a reakcióban jelenlévő tiolat anionnal lejátszódó gyűrűfelfnyílási reakciójával értelmezhető, amely független kísérlettel is igazolható volt.

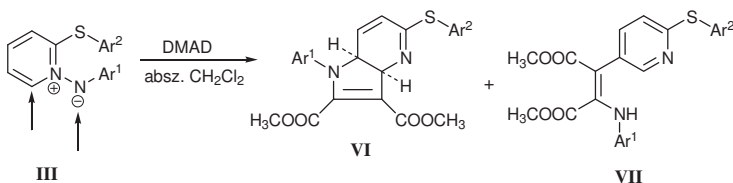


A **IV** triazóliumsóhoz vezető reakcióutakat összegezve megállapítható, hogy tetrazolopiridiniumsókból (**I**) kiindulva tiolátsoport belépése szükséges az ariltiopiridinium-*N*-arilimidek (**III**) keletkezéséhez, majd az aril-izotiocianátokkal és -izocianátokkal végzett átalakításoknál a tiolát anion kilépését követően triazolopiridiniumsók (**IV**) izolálhatók. Erre az átalakulásra egy „egy edényes” módszert is kifejlesztettünk, ahol már 0,1 ekvivalens tiolát reagens alkalmazásával is végbement a két egymást követő reakciólépés. Végeredményben ebben a folyamatban gyűrűtranszformáció játszódott le: a tetrazolgyűrű triazolgyűrűvé alakult.

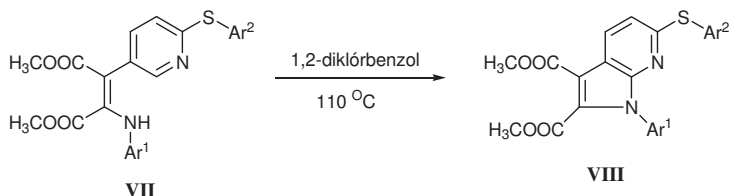


3.2. Ariltiopiridinium-*N*-arilimidek reakciója acetiléndikarbonsav-dimetilészterrel

3.2.1. Korábban kutatócsoportunkban már vizsgálták az ariltiopiridinium-*N*-arilimidek (**III**) reakcióját acetiléndikarbonsav-dimetilészterrel (DMAD) és termékként pirrolo-piridin származékot (**VI**) izolálták kis mennyiségben, de nem foglalkoztak az esetleges melléktermékek jelenlétével. A reakcióelegyet alaposabban analizálva megállapítottuk, hogy a már korábban izolált pirrolo-piridin származék (**VI**) mellett, egy másik, énamin részt tartalmazó vegyület (**VII**) is képződik, mely oszlopkromatográfiával izolálható. Ez az énamin úgy keletkezhet, hogy először Michael-addíció játszódik le az acetiléndikarbonsav-dimetilészter és **III** ikerionos vegyület között, majd diaza-Cope-átrendeződést követően alakul ki a végtermék (**VII**).

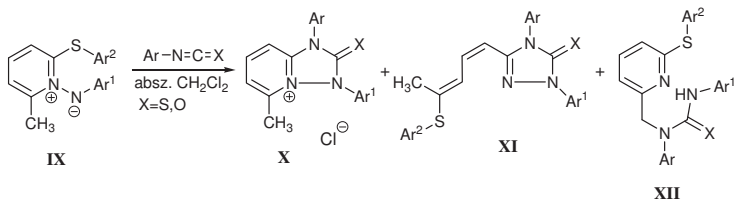


Az énaminnal szubsztituált piridinszármazék (VII) termikus körülmények között (1,2-diklórbenzol, 110 °C) továbbalakult: gyűrűzáródás ment végbe és pirrolo-piridin gyűrűváz (VIII) keletkezett. A reakció mechanizmusa 1,5-elektrociklizációval értelmezhető.

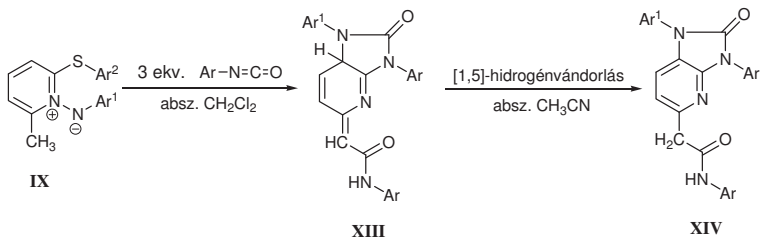


3.3. Piridingyűrűn metilcsoportot tartalmazó ariltiopiridinium-*N*-arilimidek szintézise, reakciója aril-izotiocianátokkal és -izocianátokkal, valamint difenilketénnel

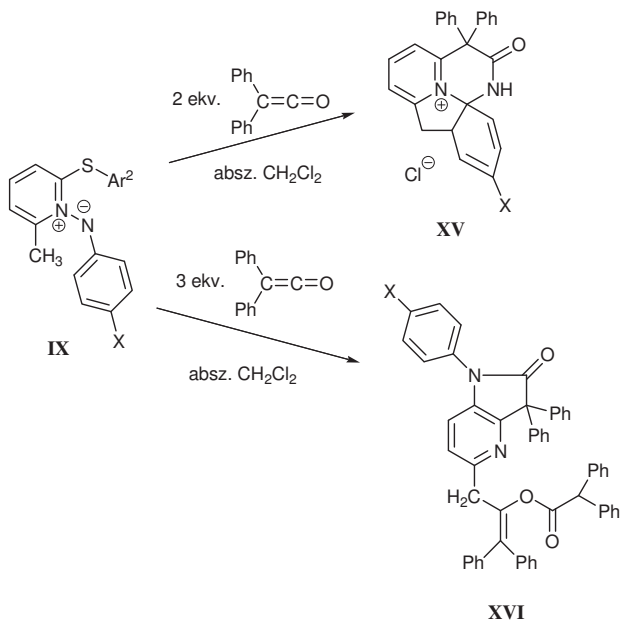
3.3.1. Az ariltiopiridinium-*N*-arilimidekkel (III) végzett átalakítások azt mutatták, hogy a piridingyűrű 6-os pozíciója kitüntetett szerepet játszik az 1,3-dipoláris cikloadíciós folyamatokban. Ezért olyan ariltiopiridinium-*N*-arilimideket (IX) is szintetizáltunk az **I.1.** pontban bemutatott eljárást követve, melyek a piridingyűrű 6-os pozíciójában metilcsoportot tartalmaznak. E vegyületeket (IX) a korábban alkalmazott reakciókörülmények között reagáltattuk aril-izotiocianátokkal és -izocianátokkal. Termékként a triazóliumsó (X) és a dién-származék (XI) mellett néhány esetben egy piridinil származékot (XII) is izoláltunk, amelynek képződését az ikerionos vegyület (IX) és a reagens Michael-addícióját követő diaza-Cope-átrendeződéssel magyaráztuk.



A piridingyűrűn metilcsoportot tartalmazó ariltiopiridinium-*N*-arilimid (**IX**) és az aril-izocianát reakciójában néhány esetben váratlan átalakulást figyeltünk meg: **XIII** dihidroimidazo-piridin származék keletkezett melléktermékként, amely két izocianát egységből származó részt tartalmazott. Ezt az átalakulást úgy értelmeztük, hogy a folyamat köztiterméke a **X** triazóliumsó, amely deprotonálódást követően átrendeződik. Ezt a feltételezést független kísérlettel is alátámasztottuk. A reakciókörülmények megváltoztatásával (3 ekvivalens reagens) e termék (**XIII**) képződése vált fő folyamattá. Megfigyeltük, hogy a sárga színű vegyület (**XIII**) oldata állás közben elszíntelenedik, és imidazo-piridin származék (**XIV**) izolálható. Ennek az átalakulásnak a során a termék (**XIV**) [1,5]-hidrogénvándorlással alakul ki.



3.3.2. Kumulált kettőskötésű reagensként difenilketént (2 ekvivalens) alkalmazva egy négygyűrűs vegyület (**XV**) keletkezett. E termék (**XV**) képződésekor az ariltiopiridinium-*N*-arilimid (**IX**) metilcsoportja és az *N*-aril csoportjának fenilcsoportja is részt vett az átalakulásban. A folyamatra diaza-Cope-átrendeződéssel végbemenő reakciómechanizmust javasoltunk.



A difenilketén reagens nagyobb feleslegét (3 ekvivalens) alkalmazva azonban nem sószerű termék (**XV**) keletkezett, hanem egy pirrolo-piridin származék (**XVI**). E vegyület (**XVI**) szerkezetileg az aril-izocianátoknál izolált **XIV** imidazo-piridin származékokra emlékeztet, és képződésére is hasonló mechanizmust javasolunk.

4. Az értekezés témájához kapcsolódó publikációk

Közlemények:

1. R. Palkó, Zs. Riedl, O. Egyed, L. Fábián, Gy. Hajós: New facile tandem route to oxo- and tioxo[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridinium salts; *J. Org. Chem.*, **71**, 7805-7812 (2006).
2. R. Palkó, O. Egyed, P. Bombicz, Zs. Riedl, Gy. Hajós: Formation of new pyridyl substituted enamines. Observation of a diaza-Cope rearrangement; *Tetrahedron*, **64**, 10378-10380 (2008).

Előadások:

1. Palkó Roberta, Riedl Zsuzsanna, Hajós György
Cikloaddíciók új kéntartalmú ikerionokkal
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsága 2004. évi előadói ülése
Balatonszemes, 2004.
2. Palkó Roberta, Riedl Zsuzsanna
Kéntartalmú ikerionok szintézise és átalakításai
MTA, Szerves kémiai szemináriumok
Budapest, 2005.
3. Palkó Roberta, Riedl Zsuzsanna
Kéntartalmú ikerionok szintézise és átalakításai
MTA, VIII. Doktori Iskola
Tahi, 2005. május 5-6.
4. Palkó Roberta, Riedl Zsuzsanna, Egyed Orsolya és Hajós György
Kéntartalmú ikerionokkal végzett átalakítások: szintézis és cikloaddíció
MTA Kémiai Kutatóközpont Intézeti Napok
Budapest, 2006.

5. Palkó Roberta, Riedl Zsuzsanna, Egyed Orsolya és Hajós György
Kéntartalmú ikerionos piridinszármazékok átrendeződése metilcsoport
részvételével
MTA Heterociklusos Kémiai Munkabizottsága 2008. évi előadói ülése
Balatonszemes, 2008.

Posztterek:

1. Palkó Roberta, Riedl Zsuzsanna, Hajós György és Messmer András
Szigmatróp átrendeződések kéntartalmú ikerionokkal
MKE, Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, 2005. június 28-30.
2. Roberta Palkó, Zsuzsanna Riedl, György Hajós and András Messmer
New dipolar cycloadditions with sulfur-containing zwitterions
XI. Blue Danube Conference on Heterocyclic Chemistry
Czech Republic, Brno, 2005. augusztus 28 – szeptember 1.
3. Palkó Roberta, Riedl Zsuzsanna, Hajós György és Messmer András
Kéntartalmú ikerionok váratlan átalakulásai
MKE, Centenárium Vegyészkonferencia
Sopron, 2007. május 29. – június 1.
4. Palkó Roberta, Egyed Orsolya, Riedl Zsuzsanna és Hajós György
Ikerionok új átrendeződési reakciói kumulált kettőskötést tartalmazó reagensekkel
MKE, Vegyészkonferencia
Hajdúszoboszló, 2008. június 19-21.
5. Roberta Palkó, Zsuzsanna Riedl, Orsolya Egyed and György Hajós
New Rearrangement Reactions of Zwitterionic Pyridine Derivatives with Cumulenes
23rd European Colloquium on Heterocyclic Chemistry
Antwerpen, Belgium, 9-13. Sept. 2008.